Fixe : UV3

LES PSYCHOSES ET LES NEUROLEPTIQUES/ANTIPSYCHOTIQUES

I/- Introduction :

Les psychotropes sont divisés en

- Psycholeptiques : diminuent l'activité mentale (hypnotiques, tranquilisants ou anxiolytiques, neuroleptiques, régulateur de l'humeur ou normothymiques)
- Psychoanaleptiques : augmentent l'activité mentale (Nooanaleptiques, thymoanaleptiques ou antidépresseurs,)
- Psychodysanaleptiques.

Définition de la psychose (cf cours Tournade et Lapaquellerie).

Les symptômes de la psychose sont liés à un dysfonctionnement de la Dopamine. On traitera surtout les signes positifs (neuroleptiques).

Rappel sur les neuromédiateurs :

- Dopamine : Général en Chef
- Lieutenants :
  - Noradrénaline (transmission information de l'extérieur)
  - Sérotonine (transmission information de l'intérieur)
  - Acétylcholine, histamine
- Acides aminés : soldats du génie = règlent les circuits
  - Acide Gamma-Aminobutyrique ou GABA = inhibiteur
  - Acide Glutamique = excitation.

La dopamine agit sur :

- Le système mésocortical ou cortex préfrontal : centre supérieur : cognition, élaboration pensée abstraite, comportements adaptés.
- Le système hypotalamo-hypophysaire : sécrétions hormonales, régulation thermique, …
- Le système mésolimbique : motivations, régulation émotions : Thalamus, Amygdale et Hippocampe (mémoire)
- Le système nigrostrial : motricité involontaire
- Au niveau périphérique vers : centre du vomissement (Area Postrema dans le tronc cérébral), reins, tube digestif, rétine.

Dans la psychose :

- Un hypodysfonctionnement dopaminergique au niveau du cortex préfrontal = difficultés d'attention, de concentration, de décision.
- Un hyperfonctionnement dopaminergique au niveau du système limbique = comportement émotionnels inadaptés, hyper émotivité, hyper réactivité, angoisse, agitation, hallucination, délires.

II/- Mécanisme d'action des antipsychotiques :

1/- les neuroleptiques ou antipsychotiques de 1ère génération :

Ils bloquent les récepteurs dopaminergiques centraux. On a au niveau du :

- Système mésolimbique (action positive) : action antipsychotique
- Système mésocortical : indifférence psychomotrice, troubles cognitifs
- Système nigrostrial : effets moteurs extrapyramidaux (contractions musculaires involontaires).
- Système hypotalamo-hypophysaire : déséquilibres endocriniens.

Les effets extrapyramidaux des Neuroleptiques sont considérés comme les « marqueurs » de l'efficacité thérapeutique. Les neuroleptiques sont donnés souvent avec des correcteurs anticholinergiques (Lepticur, Parkinane, Artane, Akineton) qui bloquent l'ACH. Or l'ACH sert à la mémoire (Maladie d'Alzheimer), et en périphérique a une action au niveau sécrétion de toutes les glandes excrétrices (salive, larmes, ….).

Le neuroleptique bloque les autres neuromédiateurs (+ ou – selon les molécules).

- Au niveau central :
  - Acétylcholine…troubles cognitifs
  - Noradrénaline, sérotonine…action favorable…. Et dépression
  - Histamine….sédation, prise de poids
- Au niveau périphérique :
  - Blocage des récepteurs adrénergiques :
    - Hypotension orthostatique
    - Tachycardie réflexe
    - Troubles de l'éjaculation
  - Blocage des récepteurs cholinergiques :
    - Bouche sèche
    - Rétention urinaire
    - Constipation
    - Œil sec (effets augmenté par les correcteurs anticholinergiques).

Exemple : FLUENXOL, ALDOL (Halopéridol), CHLOPIXOL, TERCIAN (sédatif), NOZINAN (sédatif)

Il y a donc eu des recherches d'effectuer.

2/- Les nouveaux neuroleptiques ou Antipsychotiques AP ou antipsychotiques de 2ème génération.

Ce sont des ANTAGONISTES de la dopamine et de la sérotonine.

La sérotonine inhibe le fonctionnement de la dopamine, en la bloquant on laisse la dopamine s'exprimer. Ce qui implique moins de troubles cognitifs (cortex préfrontal), moins de troubles endocriniens (hypothalamus/hypophyse), moins de troubles moteurs. Dans le système lymbique il y a plus de récepteurs de Dopamine il y a donc plus de blocage de Dopamine avec un effet AP.

Problème : les AP bloquent les autres neuromédiateurs (+ ou – selon les molécules et la localisation centrale ou périphérique).

Exemples : ZIPREXA (olanzapine), RISPERDAL (rispéridone), SOLIAN (amilsulpride), LEPONEX (chlozapine).

Ils sont souvent utilisés en association avec un neuroleptique de 1ère génération de type TERCIAN ou NOZINAN.

3/- Les antipsychotiques de 3ème génération

Ils ont un effet agoniste partiel de la dopamine (+ serotonine)

Exemple : ABILIFY

Dans le cortex préfrontal où il n'y a pas assez de dopamine l'ABILIFY va prendre la place de la Dopamine, ce qui va permettre d'avoir moins de troubles cognitifs.
Dans le système limbique, il va y avoir une action de remplacement de la Dopamine d'où l'effet AP. Au niveau de l'hypothalamus il y aura moins de troubles cognitifs.

III/ Indications :

1 / En psychiatrie .

- Psychoses et délires
- Maladie Bipolaire pour Olanzapine Risperidone et Aripiprazole.

Remarque : traitement des troubles psychotiques chez le parkinsonien traité par dopathérapie au long cours : Clozapine.

2/- Autres indications que la psychiatrie

- Nausées et vomissements (Primpéran, vogalène, plitican, motilium car ils ne traversent pas la barrière hémato-méningée).
- Névralgies faciales, algies du zona, algies rebelles
- Tics incoercibles, chorée
- Neuroleptanalgésie (avec morphiniques) ou préparation à l'anesthésie.

IV/- Pharmacocinétique :
Résorption variable. Diffusion dans tous les organes et tous les tissus et en particulier dans les tissus gras. Attention aux problèmes d'obésité (effet de stockage), et aux femmes enceintes et allaitant .

V/- Mode d'emploi.

Selon les situations.

- Pour l'urgence : NL injectables en solution acqueuse en injection IM. Les plus sédatifs sont le Nozinan, le Tercian, Tiapridal, Loxapac, Haldol. Attention à la cardiotoxicité.
- Pour le traitement d'entretient :
  - NL par voie oral : gouttes, comprimés ou comprimés orodispersibles et volotabs pour l'Olanzapine
  - 1 seule prise par jour suffisante
- NAP par voie IM.

Principes généraux :
- Précocité du traitement
- Doses efficaces au longs cours
- Eviter les associations de neuroleptiques
- Rechercher une bonne tolérance
- Ne pas attendre une grande rapidité d'action
- Maintient et Simplicité du traitement
- Importance du soin et du suivi, des autres thérapies
- Arrêt NL possible (épisode unique ou patient ne répondant pas aux traitements)
  - Décroissance posologique étalée sur 8 semaines.

VI/- Effets indésirables : centraux et périphériques.

- Effets psychiques : indifférence
- Troubles cognitifs (anticholinergiques)
- Troubles neurologiques : convulsion, effets extrapyramidaux (AP1G)
- Effets endocriniens, troubles sexuels
- Effets anticholinergiques périphériques (constipation, sécheresse buccale, lacrymale,…hypersalivation, énurésie)
- Syndrome métabolique (AP2G) et prise de poids
- Diabète, hypertriglicéridémies (AP2G)
- Effets cardiovasculaires : hypotension, tachycardie, cardiopathies, allongement du QT
- Autres : cataracte, photosensibilité, syndrome malin des neuroleptiques (EI exacerbés), troubles hématologiques (neutropénies, agranulocytoses)

Il faut donc mettre les surveillances adaptées à ces risques. L'HAS a fait des recommandations sur la surveillance des patients neuroleptiques.